

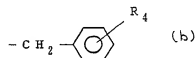
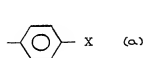
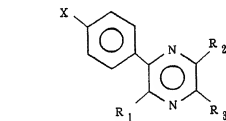


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁴ C07D 241/12, 241/16, 241/24 C07D 241/42, A61K 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO 89/ 04308 (43) 国際公開日 1989年5月18日 (18.05.89)
(21) 国際出願番号 PCT/JP88/01141 (22) 国際出願日 1988年11月11日 (11. 11. 88) (31) 優先権主張番号 特願昭 62-286197 特願昭 62-286198 特願昭 62-293423 (32) 優先日 1987年11月12日 (12. 11. 87) 1987年11月12日 (12. 11. 87) 1987年11月20日 (20. 11. 87) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) テルモ株式会社 (TEBUMO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒151 東京都渋谷区渋谷2丁目44番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 諏訪部孝 (SUWABE, Yasushi) (JP/JP) 牛島秀人 (USHI JIMA, Hideto) (JP/JP) 松黒直史 (HIJIKURO, Kohshi) (JP/JP) 坂木志保 (SAKURAGI, Shiho) (JP/JP) 鈴木忠彦 (SUZUKI, Tadahiko) (JP/JP) 〒151 東京都渋谷区渋谷2丁目44番1号 テルモ株式会社内 Tokyo, (JP)		秋田安男 (AKITA, Yasuo) (JP/JP) 〒190 東京都立川市堀町3丁目28番7号 Tokyo, (JP) 大田明実 (OHTA, Akihiro) (JP/JP) 〒133 東京都江戸川区西小岩3丁目10番8号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 高木千嘉, 外 (TAKAGI, Chiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互第一ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: PYRAZINE DERIVATIVES AND MEDICINAL PREPARATION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する医薬製剤

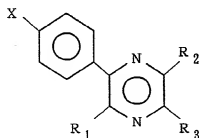


(57) Abstract

Pyrazine derivatives represented by general formula (I), wherein X represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a cyano group, R₁ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group or a group of (a) (wherein X is as defined above), R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom or (a) (wherein X is as defined above), R₃ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a cyano group, a naphthylmethyl group, a benzyl group or (b) (wherein R₄ represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkylamino group), a carboxyl group or a lower alkoxy carbonyl group or, when taken together, R₂ and R₃ represent a cyclohexane ring or a benzene ring together with the carbon atoms to which they are bound, provided that the case where X represents a hydrogen atom, R₁ represents (a) (wherein X represents a hydrogen atom), and R₂ and R₃ represent hydrogen atoms and the case where X represents a hydrogen atom, R₁ represents a hydrogen atom, R₂ represents (a) (wherein X represents a hydrogen atom), and R₃ represents a methyl group are excluded. The pyrazine derivatives have a strong blood platelet agglutination depressing effect and a cyclooxygenase inhibiting effect. The above-described compounds are used as blood platelet agglutination inhibitor or anti-inflammatory agents.

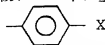
(57) 要約

一般式 (I)



(I)

[式中Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはシアノ基を示し、R₁は水素原子、低級アルキル基または式

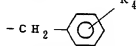


(式中Xは前記したものと同一意義を有する)を有する基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子または式



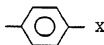
(式中Xは前述したものと同一意義を有する)を

有する基を示し、R₃は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ナフチルメチル基、式



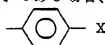
(式中R₄は水素原子、ハロゲン原子

または低級アルキルアミノ基を示す)を有するベンジル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示すか、あるいはR₂とR₃が共同してそれらが結合する炭素原子とともにシクロヘキサン環もしくはベンゼン環を示す。但し、Xは水素原子、R₁が



(Xは水素原子である)を有する基でR₂および

R₃が水素原子である場合、およびXが水素原子、R₁が水素原子、R₂が式



(Xは水素原子である)を有する基でR₃がメチル基を

示す場合を除く。]

で表されるピラジン誘導体。

上記ピラジン誘導体は強力な血小板凝集抑制作用およびシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する。

上記化合物は血小板凝集抑制剤または抗炎症剤として使用される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BE ベルギー
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CM カメルーン
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ

MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

ピラジン誘導体およびこれを含有する医薬製剤

5 技 術 分 野

本発明は新規なピラジン誘導体およびこれを含有する医薬製剤に関する。

10 本発明のピラジン誘導体は強力な血小板凝集抑制作用を有するので、血小板凝集に起因する疾患即ち血栓症等の予防に有効である。また、一般にシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物は、抗炎症作用を有することが知られており、本発明のピラジン誘導体は上記阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用することができる。

背 景 技 術

15 抗血小板凝集作用を有する物質は種々知られているが、作用が弱いものであり、より改善された薬剤の出現が望まれている。また、心筋梗塞や脳血栓といった血栓症は、近年成人病の中で大きな割合を占めるに至っており、これを有効に予防する抗血栓症剤の出現が強く望まれている。

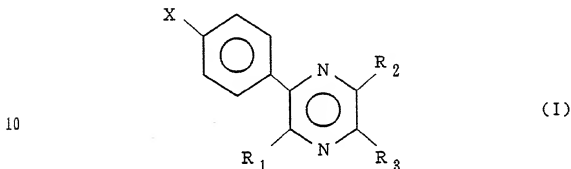
20 他方、従来種々のピラジン誘導体が知られており、例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、第21巻、第103～106頁には2,3-ジフェニルピラジンが記載されている。しかしながらこれらのピラジン誘導体が抗血小板凝集抑制作用を有することはこれまで知られていない。

25


本発明者等は多くの新規なピラジン誘導体を合成し、それらの薬理活性を鋭意研究した結果、特定のピラジン誘導体が優れた血小板凝集抑制作用ならびに抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成させた。


5 発明の開示

本発明によれば一般式 (I)

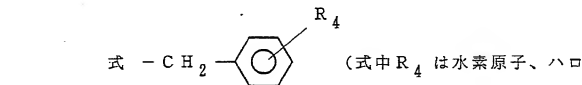


[式中 X は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはシアノ基を示し、 R_1 は水素原子、

15 低級アルキル基または式  X (式中 X は前述したものと同一意義を有する) を有する基を示し、



R_2 は水素原子、ハロゲン原子または式  X

(式中 X は前述したものと同一意義を有する) を有する基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ナフチルメチル基、



25 ゲン原子または低級アルキルアミノ基を示す) を有する

ベンジル基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは R_2 と R_3 が共同してそれらが結合する炭素原子とともにシクロヘキサン環もしくはベンゼン環を示す。但し、 X が水素原子、 R_1 が

5 式  X (X は水素原子である) を有する基で R_2 および R_3 が水素原子である場合、および X が水素原子、 R_1 が水素原子、 R_2 が式  X

10 (X は水素原子である) を有する基で R_3 がメチル基を示す場合を除く。]

で表わされるピラジン誘導体並びに上記ピラジン誘導体を含有する血小板凝集抑制剤および抗炎症剤が提供される。

本発明によればさらに、上記ピラジン誘導体の有効量を投与することからなる血栓症の予防方法および炎症の治療方法が提供される。

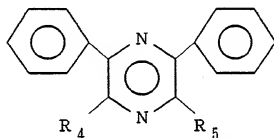
15 前記式 (I) の置換分 X , R_1 , R_2 および R_3 の定義において、低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルがあげられ、ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素があげられる。低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシがあげられ、低級アルキルオキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピオキシカルボニル、イソプロピオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボ

ニルがあげられる。低級アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノがあげられる。

- 5 本発明において、化合物（I）は好ましくは次の式を有するピラジン誘導体である。

1) 一般式（II）

10



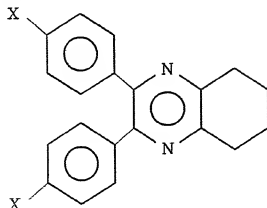
(II)

15

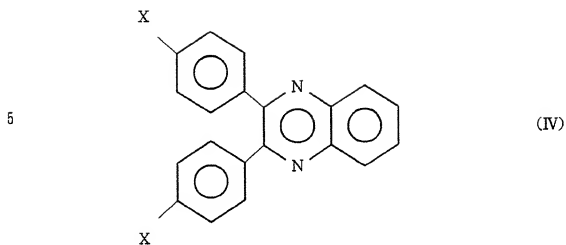
（式中 R_4 および R_5 は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を示す。但し、 R_4 が水素原子を示し、 R_5 がメチル基を示す場合を除く）で表されるピラジン誘導体。

2) 一般式（III）または（IV）

20

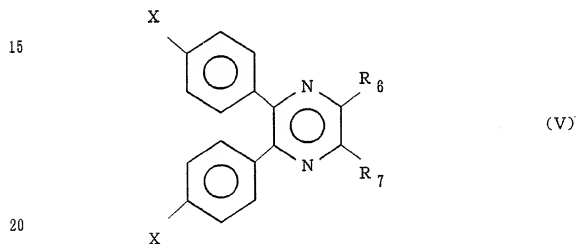


(III)



10 (式中 X は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基を示す。) で表されるピラジン誘導体。

3) 一般式 (V)




20 (式中 X は水素原子、シアノ基または低級アルコキシ基を示し、R₆ は水素原子またはハロゲン原子を示し、R₇ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ナフチルメチル基、置換分としてハロゲン原子または低級ア

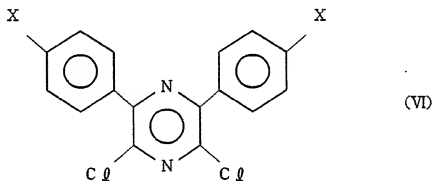
25

- 6 -

ルキルアミノ基を有してもよいベンジル基、カルボキシル基または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。)で表されるピラジン誘導体。


本発明の前記式 (I) を有するピラジン誘導体は、
5 $R_1 \sim R_3$ の種類に応じて次の如くして製造される。

1) 式 (I) において、 R_1 および R_3 が低級アルキル基であり、 R_2 が式  X を有する基であるピラジン誘導体は、
一般式 (VI)

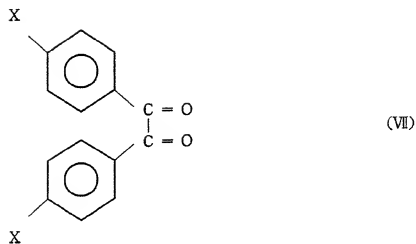


(式中 X は前述したものと同一意義を有する)

で表される 2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン誘導体をトリ低級アルキル硼素と反応させることによって製造される。

20 2) 式 (I) において、 R_1 が式  X を有する基で R_2 および R_3 が共同してそれらが結合している炭素原子とともにシクロヘキサン環またはベンゼン環であるピラジン誘導体は、一般式 (VII)

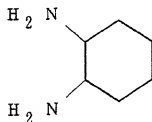
5



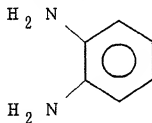
10

(式中 X は前述したものと同一意義を有する) を有する
 ベンジル誘導体と 1,2 - ジアミノサイクロヘキサン (VIII)
 または o - フェニレンジアミン (IX) を適当な有機溶媒
 (例えばエタノール) 中で加熱後、硫黄とともに 100 ~
 180 °C で加熱することによって製造される。

15




(VIII)



(IX)

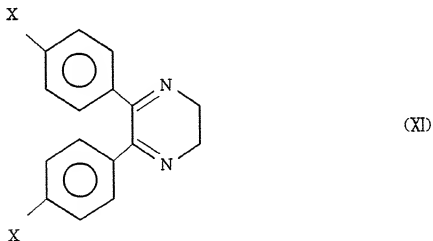
(以下余白)

- 8 -


3) 式 (I) において、 R_1 が式  を有する基で R_2 および R_3 がともに水素原子である化合物は、前記一般式 (VII) を有するベンジル誘導体と式 (X)




を有する 1,2-ジアミンを適当な有機溶媒 (例えばエタノール) 中で加熱して一般式 (XI)




(式中 X は前述したものと同一意義を有する) を有するジヒドロピラジン誘導体を得、これを硫黄とともに 100 ~ 180 °C で加熱することによって製造される。

4) 式 (I) において、 R_1 が式  を有する基で R_2 が水素原子、 R_3 がナフチルメチル基、置換分としてハロゲン原子または低級アルキルアミノ基を

有してもよいベンジル基である化合物は前記ジヒドロピ
ラジン誘導体 (XI) にナフトアルデヒド、置換分として
ハロゲン原子または低級アルキルアミノ基を有してもよ
いベンズアルデヒドを反応させることによって製造され
る。

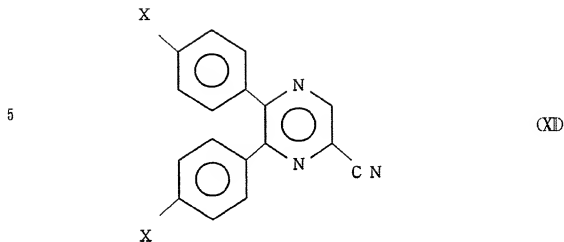
5) 式 (I) において R_1 が式 

を有する基で、 R_2 が水素原子またはハロゲン原子、 R_3 がハロゲン原子である化合物は前述した R_2 、 R_3 が水素原子であるピラジン誘導体 (I) を過マレイン酸 (Permaleic acid) で酸化して、モノ-またはジ-N-オキサイド体を得、ついでこれをオキシハロゲン化磷でハロゲン化して製造することができる。

6) 式 (I) において、 R_1 が式  を有する基で、 R_2 が水素原子、 R_3 がシアノ基である化合物は一般式 (XI)

(以下余自)

- 10 -



10 (式中Xは前述したものと同一意義を有する)を有する化合物とシアン化カリをパラジウム触媒(例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム)の存在下反応させることによって得られる。

この化合物をアルカリ性で加水分解することにより、
 15 R_3 がカルボキシル基を有する化合物(I)が得られ、更にアルキルエステル化することにより、 R_3 が低級アルキルオキシカルボニル基である化合物(I)が得られる。

本発明のピラジン誘導体は、血小板の凝集を阻害する作用を有するので、血小板凝集抑制剤として脳血栓等の予防
 20 に有効に使用される。さらに本発明のピラジン誘導体はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、抗炎症剤としても使用されうる。投与量は一般に成人1日量約30～600mgであり、必要により1～3回に分けて投与するのがよい。投与方法は投与に適した任意の形態をとることができ、特に
 25 経口投与が望ましいが、静注も可能である。

本発明の化合物は単独または通常の方法で製剤担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤に製剤化される。担体あるいは賦形剤の例として炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、でんぶん、しょ糖、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等があげられる。本発明の化合物は、上記の固形剤の他に油性懸濁剤、シロップのような液剤とすることもできる。

本発明の化合物をサイクロデキストリンで包接し安定化することもできる。

次に実施例および薬理試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン(840mg, 3 mM)、無水炭酸カリウム(1.24g, 9 mM)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(348mg, 0.3 mM)の無水DMF(15ml)溶液に15% Et₃B-ヘキサン溶液^{*}(6ml, 6 mM)を室温下少量ずつ加えた後、アルゴン気流下12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水(20ml)を加え、塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去すると褐色粘着物質を得る。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー^{**}(カラム:Kieselgel 60, 230~400メッシュ, メルク社製, 20mm×200 mm, 溶媒ヘキサン-AcOEt=7:1)に付し、第1番目の溶出物質として2,6-ジエチル-3,5-ジフェニルピラジン50mg(59%)を得た。

- 1 2 -

* 関東化学株式会社の溶液をそのまま用いた。

* * UVILOG. ALPC - 100 (応用分光機器株式会社)

メタノールから再結晶すると無色針状晶として 2,6-ジエチル-3,5-ジフェニルピラジンを得た。融点90~91℃

5 本品の物性データは下記(1)の構造を支持する。

元素分析値: ($C_{20}H_{20}N_2$)

計算値: C, 83.29%; H, 6.99%; N, 9.80%

実測値: C, 83.21%; H, 7.01%; N, 9.80%

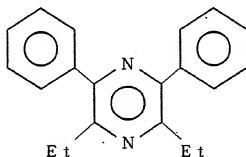
MASS (m/z): 288 (分子イオンピーク)

10 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.28(6H, t, $J=7.5$ Hz)、2.90(4H, q, $J=7.5$ Hz)、7.33~

7.73(10H, m)

15



(1)

実施例 2

20

実施例1に示したカラムクロマトグラフィーの第2番目溶出物質として2-エチル-3,5-ジフェニルピラジン(174 mg, 22%)を得た。

メタノールから再結晶すると無色針状晶として2-エチル-3,5-ジフェニルピラジンを得た。融点86~87℃本品の物性データは下記(2)の構造を支持する。

25

- 13 -

元素分析値：(C₁₈H₁₆N₂)

計算値：C, 83.04% ; H, 6.20% ; N, 10.76%

実測値：C, 83.12% ; H, 6.32% ; N, 10.79%

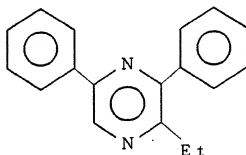
MASS (m/z) : 260 (分子イオンピーク)

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

1.27(8H, t, J=7.5Hz)、2.91(2H, q, J=7.5Hz)、7.54

(8H, m)、8.07(2H, m)、8.90(1H, s)

10



(2)

実施例 3

15 アニシル (2.70 g, 10 mM)、1,2-ジアミノサイクロ
ヘキサン (1.14 g, 10 mM) のエタノール (40 ml) 溶液を
2時間加熱還流。冷却後、少量の黄色針状結晶 (アニシル)
が析出。この結晶を吸引濾過し、濾取。濾液を減圧留去。
得られた残渣にイオウ (0.64 g) を加え、150℃で30分間
20 加熱。冷却後、反応残渣を中圧シリカゲルカラムクロマト
グラフィ* (カラム: Kieselgel 60, 230~400 メッシュ,
メルク社製, 20 mm × 200 mm, 溶媒塩化メチレン) に付すと、

- 14 -

2,3-ビス (p - メトキシフェニル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン 1.24 g (36%) を得た。融点 189~190 °C (黄色プリズム晶, アセトニトリルより再結晶)。本品の物性データは下記式 (3) の構造を支持する。

* UVILOG ALPC-100 (応用分光機器株式会社)

元素分析値: ($C_{22}H_{22}N_2O_2$)

計算値: C, 76.27%; H, 6.40%; N, 8.09%

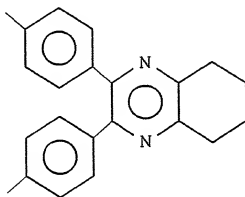
実測値: C, 75.99%; H, 6.38%; N, 8.13%

MASS (m/z): 346 (分子イオンピーク)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.95(4H,m)、3.00(4H,m)、3.77(6H,s)、6.78(4H,d, J=9Hz)、7.35(4H,d, J=9Hz)

Me O



(3)

Me O

実施例 4

アニシル (10.8 g, 40mM)、o - フェニレンジアミン (5.32 g, 40mM) のメタノール溶液を10時間加熱還流。冷却後、析出した結晶を濾取。該結晶をメタノールより再結晶し、無色針状晶として 2,3 - ビス (p - メトキシフェ

- 15 -

ニル) キノキサリンを11.0g (80%) 得た。融点 151~
153 °C 本品の物性データは下記式 (4) の構造を支持する。

元素分析値: ($C_{22}H_{18}N_2O_2$)

計算値: C, 77.17%; H, 5.30%; N, 8.18%

実測値: C, 77.03%; H, 5.31%; N, 8.16%

MASS (m/z): 342 (分子イオンピーク)

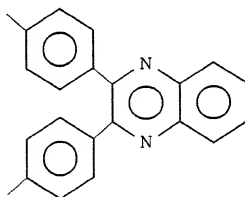
1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

3.78(6H, s)、6.83(4H, d, J=9Hz)、7.46(4H, d, J=9Hz)、

7.67(2H, dd, J=6Hz, J=3Hz)、8.08(2H, dd, J=6Hz, J=

3Hz)

Me O



(4)

Me O

実施例 5

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン2.57g、o-
クロロベンズアルデヒド1.40g、水酸化カリウム 0.672g
をメタノール20mlに溶解し、加熱還流下に1時間反応させ
た。該反応混液よりメタノールを減圧留去し残渣に水50ml
を加えこれより酢酸エチルにて3回抽出を行った。抽出有
機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留

- 16 -

去した。得られた抽出残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン、酢酸エチル 8 対 1 溶出画分より粗生成物を得た。該粗生成物をメタノール、水混液より再結晶し、無色プリズム晶として 2,3-ジフェニル-5-(*o*-クロロベンジル)ピラジン 2.633 g (74%) を得た。融点 112~114 °C。本品の物性データは下記式 (5) の構造を支持する。

元素分析値: ($C_{23}H_{17}ClN_2$)

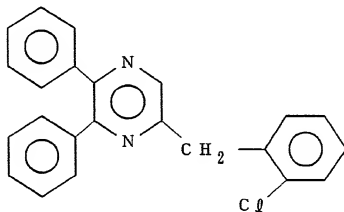
計算値: C, 77.41%; H, 4.80%; N, 7.85%

実測値: C, 77.13%; H, 4.81%; N, 7.83%

MASS (m/z): 356 (分子イオンピーク)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

4.42(2H,s)、8.47(1H,s)



実施例 6

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン (2.57 g) と *m*-クロロベンズアルデヒド (1.40 g) を用い、実施例 5 と同様の操作により融点 58~59 °C (メタノール、水より再結晶) の無色プリズム晶として 2,3-ジフェニル-5-

- 17 -

(m-クロロベンジル)ピラジン 3.338 g (94%) を得た。

本品の物性データは下記式 (6) の構造を支持する。

元素分析値: ($C_{23}H_{17}ClN_2$)

計算値: C, 77.41%; H, 4.80%; N, 7.85%

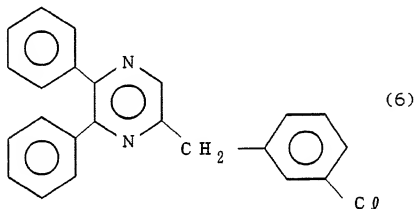
5 実測値: C, 77.35%; H, 4.75%; N, 7.80%

MASS (m/z): 356 (分子イオンピーク)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

4.18(2H,s)、8.40(1H,s)

10



(6)

15

実施例 7

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン (2.57 g)

と p-クロロベンズアルデヒド (1.40 g) を用い、実施例

5 と同様の操作により融点 105~106 °C (イソプロピルアルコールより再結晶) の無色プリズム晶として 2,3-ジ

20

フェニル-5-(p-クロロベンジル)ピラジン 3.358 g (94%) を得た。本品の物性データは下記式 (7) の構造を支持する。

元素分析値: ($C_{23}H_{17}ClN_2$)

計算値: C, 77.41%; H, 4.80%; N, 7.85%

25

実測値: C, 77.54%; H, 4.80%; N, 7.86%

- 18 -

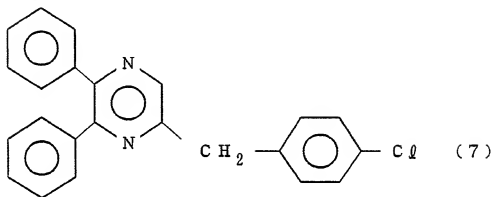
MASS (m/z): 356 (分子イオンピーク)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm):

4.20(2H,s)、8.40(1H,s)

5

10



実施例 8

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン (2.57 g) と
 p-ブromoベンズアルデヒド (1.85 g) を用い、実施例5
 と同様の操作により融点 100~101 °C (メタノールより再
 結晶) の無色針状晶として2,3-ジフェニル-5-(p-ブ
 romoベンジル) ピラジン3.87 g (97%) を得た。本品の物
 性データは下記式 (8) の構造を支持する。

元素分析値: (C₂₃H₁₇BrN₂)

20

計算値: C, 68.83%; H, 4.27%; N, 6.98%

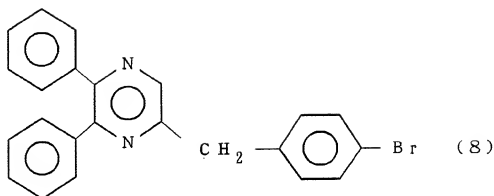
実測値: C, 68.84%; H, 4.24%; N, 6.97%

MASS (m/z): 401 (分子イオンピーク)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm):

4.23(2H,s)、8.48(1H,s)

5



実施例 9

10

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン (2.57 g) と
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド (1.49 g) を用い、
 実施例 5 と同様の操作により融点 80~82℃ (メタノール、
 水より再結晶) の無色プリズム晶として 2,3-ジフェニル-
 5-(p-ジメチルアミノベンジル) ピラジン 3.36 g
 (92%) を得た。本品の物性データは下記式 (9) の構造
 を支持する。

15

元素分析値: ($C_{25}H_{23}N_3$)

計算値: C, 82.16%; H, 6.34%; N, 11.50%

実測値: C, 82.14%; H, 6.30%; N, 11.50%

20

MASS (m/z): 365 (分子イオンピーク)

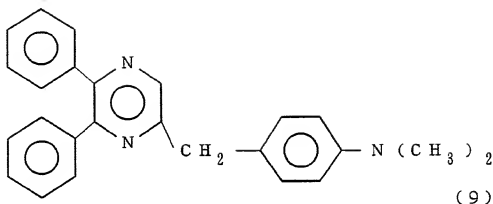
1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.88(6H, s)、4.12(2H, s)、8.40(1H, s)

(以下余白)

- 20 -

5



実施例 10

10

2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロピラジン (2.57 g) と
 1-ナフトアルデヒド (1.56 g) を用い、実施例5と同様
 の操作により融点91~92℃ (メタノール、水より再結晶)
 の無色プリズム品として2,3-ジフェニル-5-(1-ナフ
 チル)メチルピラジン3.30 g (89%)を得た。本品の物性
 データは下記式(10)の構造を支持する。

15

元素分析値: ($C_{27}H_{20}N_2$)

計算値: C, 87.06%; H, 5.41%; N, 7.52%

実測値: C, 86.96%; H, 5.43%; N, 7.50%

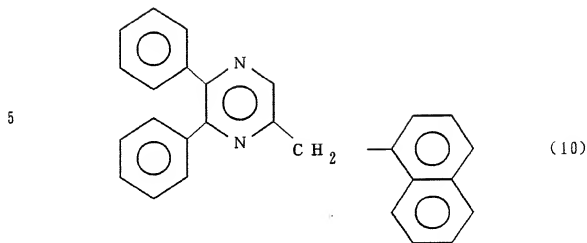
MASS (m/z): 372 (分子イオンピーク)

20

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

4.70(2H,s)、8.30(1H,s)

(以下余白)



10 実施例 11

2,3-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン1,4-ジオキサイド(1.80g, 5.6mM)をオキシ塩化リン(20ml)に混和し、加熱還流下に1時間反応させた。放冷後、該反応混液を氷水中に注ぎ、つづいて炭酸カリウムにて塩基性とし、塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去すると淡黄色抽出残渣を得た。該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(Wakogel C-200, 32g、溶媒ベンゼン-AcOEtの混合液)に付す。第1番目の溶出物質として2,3-ビス(p-メトキシフェニル)-5,6-ジクロロピラジン1.50g(78%)を得た。

15

20

ヘキサンから再結晶すると無色針状晶として2,3-ビス(p-メトキシフェニル)-5,6-ジクロロピラジンを得た。融点 120~121 °C。本品の物性データは下記式(11)の構造を支持する。

- 2 2 -

元素分析値：(C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂)

計算値：C, 59.85%; H, 3.91%; N, 7.76%

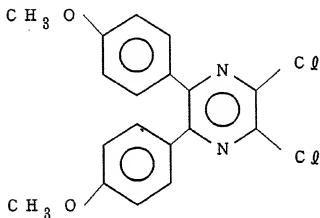
実測値：C, 60.02%; H, 3.88%; N, 7.79%

MASS (m/z): 360 (分子イオンピーク)

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

3.77(6H, s)、6.83(4H, d, J=7.5Hz)、7.43(4H, d, J=7.5Hz)

10



(11)

15

実施例 12

20

2,3-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンジオキサイド(3.92g, 12.7mM)をオキシ塩化リン20ml中に混和し、加熱還流下に30分間反応させた。放冷後、該反応混液を氷水中に注ぎ、つづいて炭酸カリウムにて塩基性とする

と黄橙色固体が析出する。これを濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200, 70g 溶媒: ヘキサン-塩化メチレン=1:1)に付すと、2,3-ビス(p-メトキシフェニル)-5-クロロピラジン2.82g(76%)を得た。融点 127~128 °C (淡黄色プリズム晶, エタノールより再結晶)。本品の物性データは下記式(12)の構造

25

- 23 -

を支持する。

元素分析値：(C₁₈H₁₅ClN₂O₂)

計算値：C, 66.17%; H, 4.63%; N, 8.57%

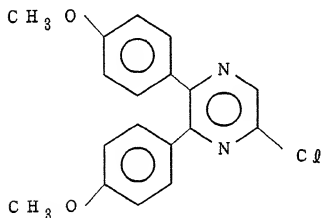
実測値：C, 65.91%; H, 4.63%; N, 8.60%

MASS (m/z): 326 (分子イオンピーク)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

3.77(6H, s)、6.77(4H, d, J=7Hz)、7.33(2H, d, J=7Hz)、

7.37(2H, d, J=7Hz)、8.42(1H, s)



(12)

実施例 13

2,3-ビス(p-メトキシフェニル)-5-クロロピラジン (3.27 g, 10 mM)、シアン化カリウム (975 mg, 15 mM)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (580 mg, 0.5 mM) の無水 DMF (50 ml) 溶液をアルゴン気流下 4 時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 (100 ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去すると黒褐色粘着物質を得る。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー* (カラム: Kieselgel 60, 230~400 メッシュ, メルク社製, 20 mm × 200 mm, 溶媒ヘキサン-

- 24 -

A c O E t = 4 : 1) に付すと、2,3-ビス (p - メトキシ
フェニル) - 5 - シアノピラジン 2.66 g (84%) を得た。
融点 110~112 °C (淡黄色針状晶、エタノールより再結
晶)。本品の物性データは下記式 (13) の構造を支持する。

5 * UVILOG ALPC-100 (応用分光機器株式会社)

元素分析値: (C₁₉H₁₅N₃O₂)

計算値: C, 71.91%; H, 4.76%; N, 13.24%

実測値: C, 71.89%; H, 4.63%; N, 13.27%

M A S S (m/z): 317 (分子イオンピーク)

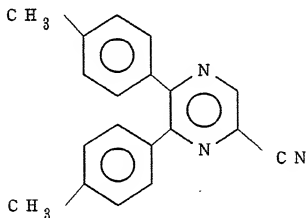
10 ¹H - N M R (C D C l₃) δ (ppm):

3.77 (6H, s)、6.80 (4H, d, J=9Hz)、7.43 (2H, d, J=9Hz)、

7.45 (2H, d, J=9Hz)、8.70 (1H, s)

I R (K B r) cm⁻¹: 2260 (C≡N)

15



(13)

20

(以下余白)

実施例 14

2,3 - ビス (p - メトキシフェニル) - 5 - シアノピラジン (2.0g, 6.3mM) のメタノール (40ml)、1,4-ジオキサン (30ml) 混液に20%水酸化ナトリウム溶液を加えた後、4時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、5%塩酸溶液を加え中和し、塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去すると粗生成物を得た。該粗生成物をエタノールより再結晶し、無色針状晶として 2,3 - ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン - 5 - カルボン酸を2.07g (95%) 得た。融点 234 ~ 235 °C。本品の物性データは下記式 (14) の構造を支持する。

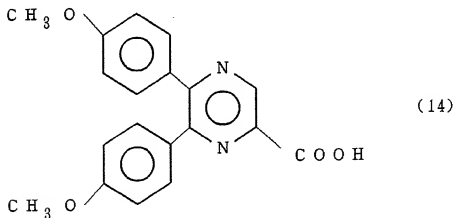
元素分析値 : ($C_{19}H_{16}N_2O_4$)

計算値 : C, 67.85%; H, 4.80%; N, 8.33%

実測値 : C, 67.69%; H, 4.85%; N, 8.34%

MASS (m/z): 336 (分子イオンピーク)

IR (KBr) cm^{-1} : 1690



実施例 15

2,3 - ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン - 5 -

- 26 -

カルボン酸(336mg, 1 mM) のメタノール (5 ml) 溶液に濃硫酸(0.1ml) を加えた後、3時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 (15ml) を加え炭酸カリウムで中和した後、塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去すると粗生成物を
 5 得た。該粗生成物をメタノールより再結晶し、無色針状晶として、2,3-ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン - 5 - カルボン酸メチルエステルを 320mg (91%) 得た。融点 140~141 °C。本品の物性データは下記式 (15) の構造を支持する。

10 元素分析値 : (C₂₀H₁₈N₂O₄)

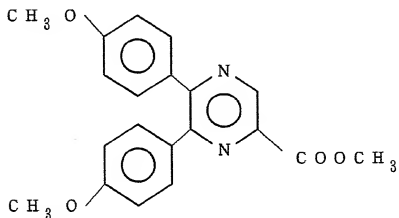
計算値 : C, 68.56% ; H, 5.18% ; N, 8.00%

実測値 : C, 68.40% ; H, 5.11% ; N, 7.93%

MASS (m/z) : 350 (分子イオンピーク)

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

15 3.77(6H,s)、3.97(3H,s)、6.78(4H,d,J=9Hz)、7.43
 (4H,d,J=9Hz)、9.12(1H,s)



(15)

薬理試験例

〔血小板凝集抑制作用〕

ウサギ頸動脈より 1/10 容 3.8% クエン酸ナトリウム採
血後、該血液を遠心分離し、血小板に富む血漿 (PRP :
5 $\times 10^5$ 個/ μ l) を得る。

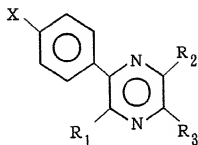
該 PRP 200 μ l 及び生食 25 μ l をキューベットに入れ、アグ
リゴメーターにセットし 37 $^{\circ}$ C 2 分間加温し、試験するピラ
ジン誘導体のエタノール溶液 1.25 μ l を加え 3 分間インキュ
ベートした後、血小板の凝集惹起剤であるアラキドン酸
溶液あるいはコラーゲン溶液を加え血小板凝集をアグリゴ
メーター〔ヘマトレーサー VI : 二光バイオサイエンス㈱〕
で測定した。アラキドン酸 (80 μ M) またはコラーゲン
(15 μ g/ml) によって惹起される血小板凝集に対する 50%
抑制濃度を表 1 に示す。アセチルサリチル酸を比較例とし
て用いた。

表 1 に示す如く本発明のピラジン誘導体は顕著な抗血小
板凝集活性を見出した。また、表 1 に示さない本発明に係
るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。
尚、表中 50% 阻害濃度とは本発明に係るピラジン誘導体を
導入しない場合の血小板の凝集能を 100% とした場合、該
ピラジン誘導体の導入により前記血小板の凝集能を 50% ま
で抑制するために要したピラジン誘導体溶液濃度を意味す
る。

(以下余白)

- 28 -

表1 抗血小板凝集活性



5







10

15

置 換 基				50%凝集抑制濃度 (モル)	
X	R ₁	R ₂	R ₃	アラキ ドン 酸	コラーゲン
H	H		C ₂ H ₅	6.0×10^{-6}	1.9×10^{-5}
H	C ₂ H ₅		C ₂ H ₅	1.7×10^{-6}	3.9×10^{-7}
CH ₃ O				1.5×10^{-8}	2.4×10^{-8}
CH ₃ O				3.8×10^{-8}	9.8×10^{-9}

(以下余白)

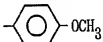
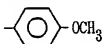
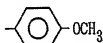
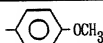
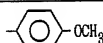
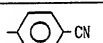
表1 抗血小板凝集活性 (つづき)

置 換 基				50%凝集抑制濃度 (モル)	
X	R ₁	R ₂	R ₃	アラキ ドン 酸	コラー ゲン
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	4.4×10^{-6}	3.6×10^{-5}
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$	4.5×10^{-6}	4.4×10^{-5}
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$	8.2×10^{-5}	3.4×10^{-5}
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})$	1.6×10^{-5}	1.0×10^{-4}
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})$	8.4×10^{-5}	7.4×10^{-5}
H		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7$	4.3×10^{-5}	3.1×10^{-5}

(以下余白)

- 30 -

表1 抗血小板凝集活性 (つづき)

置 換 基				50% 凝集抑制濃度 (モ ル)	
X	R ₁	R ₂	R ₃	アラキドン酸	コラーゲン
-OCH ₃		H	-CN	2.4×10^{-8}	1.5×10^{-8}
-OCH ₃		H	-COOH	2.6×10^{-7}	5.0×10^{-6}
-OCH ₃		H	-COOCH ₃	3.0×10^{-9}	1.8×10^{-7}
-OCH ₃		H	-Cl	3.8×10^{-9}	9.8×10^{-9}
-OCH ₃		Cl	-Cl	1.4×10^{-8}	2.2×10^{-7}
-CN		H	-CH ₃	1.0×10^{-6}	1.0×10^{-6}

(以下余白)

〔シクロオキシゲナーゼ阻害作用〕

ウサギ頸動脈よりカニューレを用い、3.8%クエン酸ナトリウム溶液1容に対し9容の血液を遠沈管に採取する。遠心分離により多血小板血漿を得る。多血小板血漿にその1/10容の77mM EDTA溶液を加えよく混合後、室温にて2500回転/分、10分間遠心分離操作を行う。上清を捨て洗浄液（塩化ナトリウム134mM、トリスアミノメタン15mM、EDTA1mM、D-グルコース5mMを蒸留水に溶解し、1規定塩化水素でpH7.4に調整したもの）約3mlで血小板を再懸濁し、室温にて2000回転/分、10分間遠心分離する。上清を捨て沈澱している血小板をpH8.0の1/15Mリン酸緩衝液で再懸濁し、血小板数を $6 \sim 8 \times 10^5$ 個/ μl に調整する。

こうして得られた洗浄血小板をシクロオキシゲナーゼ酵素源とする。

アラキドン酸3 μg 、 ^{14}C 標識アラキドン酸（トルエン溶液）0.2 μCi （1 μg ）を共栓付試験管に入れ、プロピレングリコール/エタノール混合液（1：3容）を1滴加え窒素ガス下でエタノール及びトルエンを蒸発させる。ここに検体溶液を50 μl 加え、さらに洗浄血小板を500 μl 加え、37℃で3分間反応させる。

氷冷しながら0.5規定塩化水素3滴を加えpHを2～3にする。酢酸エチル2mlを加え10分間振とう抽出を行い4℃で2500回転/分、10分間遠心分離を行う。


上清をフラスコに移し濃縮後、残渣を100 μl エタノール

- 3 2 -

に溶解しシリカゲル薄層板（メルク社製60F254）に全量スポットする。

展開溶媒（クロロホルム／メタノール／酢酸／水＝90：8：1：0.8）で約18cm展開後、ラジオクロマトスキャナーでプロスタグランジンE₂、プロスタグランジンD₂及びHHTの放射活性の和を測定し、阻害活性をみた。結果を表2に示す。尚、表2に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。

表 2 シクロオキシゲナーゼ阻害活性

置 換 基				50%阻害濃度 (モル)
X	R ₁	R ₂	R ₃	
-OCH ₃		H	-CN	5 × 10 ⁻⁶

〔急性毒性〕

ICR系雄性マウス（5週令）を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のピラジン誘導体のLD₅₀値はいずれも300mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

〔産業上の利用可能性〕

本発明によれば新規なピラジン誘導体及びこれを含有する医薬製剤が提供される。

本発明の上記化合物はアラキドン酸あるいはコラーゲンによって誘起される血小板凝集作用を顕著に抑制するので、

血小板凝集に起因する疾患、特に心筋梗塞、脳出血後の虚血性発作、脳梗塞等血小板凝集の関与する血栓症の予防剤として使用することができる。

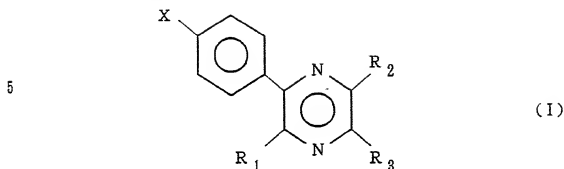
5 また、本発明の上記化合物はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用することができる。

従って本発明は医薬産業分野において利用される。

- 3 4 -


請 求 の 範 囲

1) 一般式 (I)




[式中Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはシアノ基を示し、 R_1 は水素原子、

10


低級アルキル基または式  X (式中Xは

前述したものと同一意義を有する)を有する基を示し、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子または式  X

15


(式中Xは前述したものと同一意義を有する)を有する基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ナフチルメチル基、

式  R_4 (式中 R_4 は水素原子、ハロ

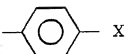
20

ゲン原子または低級アルキルアミノ基を示す)を有するベンジル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは R_2 と R_3 が共同してそれらが結合する炭素原子とともにシクロヘキサン環もしくはベンゼン環を示す。但し、Xが水素原子、 R_1 が

25

式  X (Xは水素原子である)を有する基で

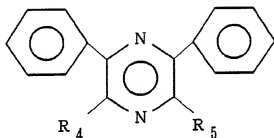
R_2 および R_3 が水素原子である場合、および X が水素

原子、 R_1 が水素原子、 R_2 が式  X

(X は水素原子である) を有する基で R_3 がメチル基を
示す場合を除く。]

で表わされるピラジン誘導体。

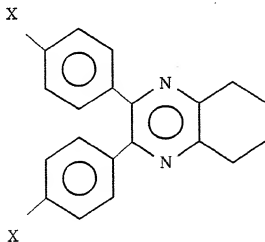
2) 一般式 (II)



(II)

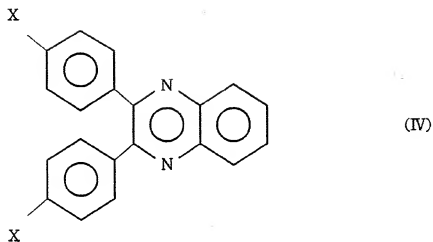
(式中 R_4 および R_5 は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を示す。但し、 R_4 が水素原子を示し、 R_5 がメチル基を示す場合を除く) で表される請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体。

3) 一般式 (III) または (IV)



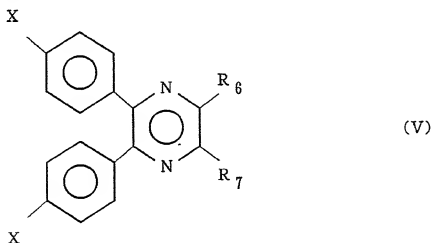
(III)

- 36 -



10 (式中 X は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基を示す。) で表される請求の範囲第 1 項記載のピラジン誘導体。

4) 一般式 (V)



20 (式中 X は水素原子、シアノ基または低級アルコキシ基を示し、R₆ は水素原子またはハロゲン原子を示し、R₇ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ナフチルメチル基、置換分としてハロゲン原子または低級ア

25

ルキルアミノ基を有してもよいベンジル基、カルボキシル基または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。) で表される請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体。

5 5) 請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体を含有する血小板凝集抑制剤。

6) 請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体を含有する抗炎症剤。

7) 血栓症をおこすおそれのある患者に請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体の有効量を投与することからなる
10 血栓症予防方法。

8) 炎症をおこした患者に請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体の有効量を投与することからなる炎症治療方法。

9) 血小板凝集抑制剤を製造するための請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体の使用。
15

10) 抗炎症剤を製造するための請求の範囲第1項記載のピラジン誘導体の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP 88/01141

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl ⁴ C07D241/12, 241/16, 241/24, 241/42, A61K31/495		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D241/10-241/16, 241/24, 241/36-241/42, A61K/495	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, B1, 46-12726 (Société National de Pétrole d'Aquitaine) 1 April 1971 (01. 04. 71) (Family: none)	1 - 2
X	JP, A, 49-117480 (Koei Chemical Co., Ltd.) 9 November 1974 (09. 11. 74) (Family: none)	1
X	JP, A, 58-43961 (Ube Industries, Ltd.) 14 March 1983 (14. 03. 83) (Family: none)	1, 5-10
X	JP, A, 61-129171 (Ube Industries, Ltd.) 17 June 1986 (17. 06. 86) (Family: none)	1
X	JP, A, 61-212522 (Terumo Corporation) 20 September 1986 (20. 09. 86) (Family: none)	1, 4-10
X	JP, A, 61-257978 (Suntory Ltd.) 15 November 1986 (15. 11. 86) &US, A, 4755514 &EP, A, 204172	1, 5-10
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
February 1, 1989 (01. 02. 89)	February 13, 1989 (13. 02. 89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

X	JP, A, 62-5970 (Terumo Corporation) 12 January 1987 (12. 01. 87) &EP, A, 194686	1, 4-10
X	JP, A, 62-89669 (Ube Industries, Ltd.) 24 April 1987 (24. 04. 87) (Family: none)	1
X	JP, A, 62-234072 (Ube Industries, Ltd.) 14, October 1987 (14. 10. 87) (Family: none)	1
P	JP, A, 62-270564 (Terumo Corporation) 24 November 1987 (24. 11. 87) &EP, A, 194686	1, 4-10

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

P	JP, A, 63-267765 (Ube Industries, Ltd.) 4 November 1988 (04. 11. 88) (Family: none)	1
X	JP, A, 49-124004 (Tamura Yukimitsu) 27 November 1974 (27. 11. 74) (Family: none)	1

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 5.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

P	JP, A, 63-10768 (Terumo Corporation) 18 January 1988 (18. 01. 88) (Family: none)	1, 4-10
P	JP, A, 63-91377 (Ube Industries, Ltd.) 22 April 1988 (22. 04. 88) (Family: none)	1
X	JP, A, 59-144770 (Ube Industries, Ltd.) 18 August 1984 (18. 08. 84) (Family: none)	1
P	JP, A, 63-227551 (Ube Industries, Ltd.) 21 September 1988 (21. 09. 88) (Family: none)	1

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ C07D241/12, 241/16, 241/24, 241/42, A61K31/495		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D241/10-241/16, 241/24, 241/36-241/42, A61K31/495	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, B1, 46-12726 (ソシエテ・ナショナル・デ・ ペトロオール・ダキターヌ) 1. 4月, 1971 (01. 04. 71) (ファミリーなし)	1-2
X	JP, A, 49-117480 (広栄化学工業株式会社) 9. 11月, 1974 (09. 11. 74) (ファミリーなし)	1
X	JP, A, 58-43961 (宇都興産株式会社) 14. 3月, 1983 (14. 03. 83) (ファミリーなし)	1, 5-10
X	JP, A, 61-129171 (宇都興産株式会社) 17. 6月, 1986 (17. 06. 86) (ファミリーなし)	1
X	JP, A, 61-212522 (テルモ株式会社) 20. 9月, 1986 (20. 09. 86) (ファミリーなし)	1, 4-10
X	JP, A, 61-257978 (サントリー株式会社)	1, 5-10
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に照応する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
01. 02. 89	13.02.89	
国際調査機関	権限のある職員	4C 6529
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	唐 戸 光 雄

第2ページから続く情報

	<p>(Ⅱ欄の続き)</p> <p>15. 11月. 1986 (15. 11. 86) & US, A, 4 7 5 5 5 1 4 & EP, A, 2 0 4 1 7 2</p> <p>X JP, A, 6 2-5 9 7 0 (テルモ株式会社) 12. 1月. 1987 (12. 01. 87) & EP, A, 1 9 4 6 8 6</p> <p>X JP, A, 6 2-8 9 6 6 9 (宇部興産株式会社) 24. 4月. 1987 (24. 04. 87) (ファミリーなし)</p> <p>X JP, A, 6 2-2 3 4 0 7 2 (宇部興産株式会社)</p>	<p>1. 4-10</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見</p>		
<p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲_____は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲_____は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲_____は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p>		
<p>VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見</p>		
<p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲_____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲_____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p>		

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の 番号	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
	14. 10月. 1987 (14. 10. 87) (ファミリーなし)	
P	J.P., A. 62-270564 (テルモ株式会社) 24. 11月. 1987 (24. 11. 87) & E.P., A. 194686	1. 4-10
P	J.P., A. 63-10768 (テルモ株式会社) 18. 1月. 1988 (18. 01. 88) (ファミリーなし)	1. 4-10
P	J.P., A. 63-91377 (宇部興産株式会社) 22. 4月. 1988 (22. 04. 88) (ファミリーなし)	1
X	J.P., A. 59-144770 (宇部興産株式会社) 18. 8月. 1984 (18. 08. 84) (ファミリーなし)	1
P	J.P., A. 63-227551 (宇部興産株式会社) 21. 9月. 1988 (21. 09. 88) (ファミリーなし)	1
P	J.P., A. 63-267765 (宇部興産株式会社) 4. 11月. 1988 (04. 11. 88) (ファミリーなし)	1
X	J.P., A. 49-124004 (田村恭光) 27. 11月. 1974 (27. 11. 74) (ファミリーなし)	1